FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE N° 981

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

André, Jean, Eugène GONTIER
né le 13 mars 1935 à Paris XIV°
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

INTOXICATION AIGUE PAR L'ASPIRINE

Président : Mr M. GAULTIER, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

André, Jean, Eugène GONTIER

né le 13 mars 1935 à Paris XIV°

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

INTOXICATION AIGUE PAR L'ASPIRINE

Président : Mr M. GAULTIER, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Lariboisière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLIME (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions emises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père et à ma Mère,

qui m'ont permis par leur sacrifice
de faire ces études.

A ma Famille,

A tous mes Collègues médecins et pharmaciens
que j'ai fréquenté pendant ces 7 années de Médecine

A tous mes Amis,

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538119_0033

A Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Professeur de Toxicologie à la Faculté
de Médecine de Paris,

qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A Monsieur le Docteur FOURNIER

Professeur Agrégé à la Faculté

Dont l'esprit de rigueur m'a toujours impressionné.

A Monsieur le Docteur GERVAIS

Assistant des Hôpitaux

A qui je dois mes premières notions de réanimation, de toxicologie, la précision et la correction de certains points délicats.

A Monsieur le Docteur F. BONNET de PAILLERETS

A Monsieur le Docteur R. PINOTEAU

A Mes Maîtres :

Monsieur le Professeur LEMAIRE

Monsieur le Professeur CAUCHOIX

Monsieur le Professeur HAMBURGER

Monsieur le Professeur CATINAT

Monsieur le Professeur LAFFITE

Monsieur le Professeur LELONG

Monsieur le Docteur BENDA

Monsieur le Professeur DEBRAY

Monsieur le Professeur DEGOS

Monsieur le Professeur MOLLARET

Monsieur le Professeur LEPAGE

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Monsieur le Professeur DELAY

Monsieur le Professeur AUBRY

Madame le Docteur GARCIA-CALDERON

Monsieur le Professeur de SEZE

I N T R O D U C T I O N

On entend par intoxication aiguë à l'aspirine, un état morbide caractérisé par :

- des perturbations métaboliques se traduisant par une acidocétose,

- des perturbations du système nerveux central où prédomine l'hypernée entrainant une alcalose respiratoire .

Ces deux sortes de perturbations étant en rapport avec l'action de l'ion salicylé sur l'organisme.

Deux points seront immédiatement précisés :

- d'une part ces perturbations ayant des mécanismes indépendants peuvent être isolées mais à un moment de l'évolution il arrive fréquemment qu'elles s'intriquent.

- D'autre part, ces perturbations ne sont pas les seules que l'on rencontre dans l'intoxication aiguë mais peuvent s'associer à des troubles rénaux hépatiques....

Quoi qu'il en soit, l'existence d'une alcalose respiratoire ou d'une acidocétose au cours du salicylisme définit cliniquement et biologiquement un état grave bien différent des troubles secondaires au cours d'un

traitement par les salicylés.

Ainsi donc les accidents digestifs qui ont été étudiés par Mme REBOUILLAT (Thèse Lyon 1957) puis repris par MM. L. LEVRAT et R. LAMBERT, les accidents allergiques; les troubles visuels, les bourdonnements d'oreille, les nausées, la céphalée, qui disparaissent après arrêt du traitement et que personne n'a osé appeler intoxication chronique, tous ces effets secondaires, observables avec des doses en règle générale moins élevées, n'entrent pas dans le cadre de cette étude. Certains points seront néanmoins effleurés.

Cette étude envisage l'intoxication aiguë par l'aspirine chez l'adulte et chez l'enfant. On s'est beaucoup intéressé ces dernières années à ce problème si on en juge par les nombreuses publications en particulier américaines. Ceci est dû au fait que cette intoxication est au premier plan chez l'enfant et que même chez l'adulte elle occupe une des premières places parmi les autres intoxications.

Mais, ce n'est pas uniquement la notion de fréquence qui a passionné les auteurs, les perturbations causées par l'acide acétyl-salicylique sur l'organisme présentent un intérêt physiopathologique, physiopathogénique car le mécanisme de l'acido-cétose présente dans son intimité les mêmes mystères que l'acido-cétose diabétique, les vomissements cétonémiques de l'enfant. Nous serons donc amenés à traiter longuement des modifications de l'équilibre acido-basique, du métabolisme de l'acide acétyl-salicylique car toute l'étendue sur la thérapeutique depuis le lavage d'estomac et le vomissement jusqu'aux méthodes visant à augmenter l'élimination rénale reposent sur la connaissance du métabolisme.

Au point de vue thérapeutique si l'alcalinisation des urines représente la médication la plus communément admise diverses controverses se sont opposées ces dernières années quant au mode d'alcalinisation et à son moment.

Ainsi le problème a évolué , certains ont proposé. :

- l'alcalinisation précoce des urines à la phase d'alcalose soit par le sérum bicarbonaté soit par le Diamox (acétazolamide)

- le 2-amino-2-hydroxyméthyl 1, 3 propanédiol (T.H.A.M.) qui peut devenir le traitement de choix des intoxications aiguës salicylées.

Enfin, il n'a pas été jusqu'au lavage d'estomac et au vomissement provoqué dont l'efficacité a été mise en doute.

L'exanguino-transfusion, les méthodes d'épuration extra-rénale conservent toujours une certaine place ; quant à l'association insuline-glucose, elle semble complètement oubliée dans les récentes publications.

oOo

- I -

CIRCONSTANCES DE SURVENUE

L'acide acétyl-salicylique est parmi tous les médicaments certainement un des plus connus du public et il est difficile d'imaginer un individu qui dans sa vie n'en ait pas absorbé soit au cours d'un épisode grippal, fébrile soit au cours d'un épisode douloureux, rhumatismal ou migraineux par exemple.

La facilité avec laquelle on se la procure, la publicité qui entoure la vente de certaines spécialités expliquent son importante consommation.

En revanche ce médicament est souvent entre des mains inexpertes dont l'ignorance d'une exacte posologie est à l'origine des intoxications par surdosage. Ceci se voit souvent chez l'enfant ; au cours d'un épisode fébrile l'administration d'un demi comprimé de 0,5 g., trois ou quatre fois par jour, chez un enfant de 4 mois pesant six kilos dans les conditions physiologiques où il se trouve (déshydratation - état de jêune) et compte-tenu de la sensibilité particulière de certains enfants (maladie des vomissements périodiques); peut entrainer une accumulation du toxique et l'apparition dans les jours suivants de signes cliniques et biologiques d'intoxication qui posent parfois de difficiles problèmes diagnostiques que nous reverrons plus loin.

Mais l'accident par surdosage n'est pas le fait exclusif de la mère non avertie, le médecin peut aussi en être la cause. C'est un bon médicament symptomatique , fréquemment prescrit.

Ici, la faut ne réside pas uniquement dans l'ignorance de la posologie mais plutôt dans l'ignorance de la composition de nombreuses spécialités qui contiennent de l'acide acétyl-salicylique. L'association de ces spécialités peut être à l'origine d'intoxications par cumulation de doses.

Ces accidents se voient surtout lors de la mise en circulation de nouvelles spécialités prescrites dans un but symptomatique. On peut en rapprocher le cas de l'"alunczal" (salicylate d'alumine) qui récemment prescrit comme anti-diarrhéique a donné des accidents chez des enfants. Le laboratoire de fabrication a insisté sur la nécessité d'une posologie prudente, qui est voisine de celle de l'aspirine.

Il faut terminer le chapitre des intoxications accidentelles par l'absorbtion massive de toxique par gourmandise. Ce cas est signalé surtout dans les pays de langue anglaise où la présentation sous forme de tablettes agréables au goût et excitant la vue ne laisse pas les enfants indifférents.

A ces différents mode d'intoxication accidentelle on oppose l'intoxication suicidaire qui est l'apanage de l'adulte .

Alors que les pédiatres voient les intoxications accidentelles, au centre anti-poison de l'Hôpital F. WIDAL à Paris (Pr. M. GAULTIER) on voit avant tout des intoxications suicidaires.

Par contre de nombreuses demandes de renseignements téléphoniques concernent cette intoxication (53 appels pour absorption d'aspirine en I959 et I59 en I960.)

oOo

- II -

GRAVITE DE L'INTOXICATION

D'après une statistique de GROSS et GREENBERG datant de I948 , on relevait :

	Nombre	Pourcentage
légère	I8	20,5%
Moyenne	22	25,0%
Grave	I7	I9,3%
Mortelle	3I	35,2%
Total	88	I00%

Si on en juge par ces chiffres , I/3 des intoxications par l'aspirine aurait été mortelles. Ceci sans tenir compte de l'âge.

Avec le traitement moderne il n'y a de statistiques précises plus récentes sur la mortalité au cours de cette intoxication.

La clinique médicale infantile du Pr BERNHEIM de Lyon signale sur une centaine d'intoxications en 5 ans (intoxications par divers produits) seulement 2 cas mortels malgré un traitement moderne bien conduit.

oOo

- III -

FREQUENCE DE L'INTOXICATION

1 - Suivant le salicylé en cause :

Les premières statistiques furent faites par les américains GROSS et GREENBERG dans une monographie portant sur l'étude de toutes les intoxications salicylées publiées jusqu'en 1948.

Elles donnaient :

Salicylate de soude	157 cas
Salicylés en général	557 cas

Donc l'aspirine occuperait la Ière place.

2 - Suivant le mode d'intoxication :

Toujours suivant les mêmes auteurs sur les 88 cas déjà vus (gravité de l'intoxication) 1948.

	Nombre	Poucentage
Causes accidentelles : surdosage Accident	 43 5	 50%
Causes suicidaires	24	27,3%
Causes indéterminées	I6	I8,3%
Total	88	I00%

Voici des statistiques anglaises pour le pays de Galle et l'Angleterre de I938 à I942 :

Année	Suicides		Accidents	
	♂	♀	♂	♀
I938	I8	25	8	I4
I939	I3	23	5	6
I940	I4	32	5	7
I94I	I5	30	6	6
I942	8	27	5	5
Total	60	I37	29	38

Donc 75% de suicides contre 25% d'accidents. En France il n'y a pas de statistiques précises. Mais il semble qu'il y ait comme en Amérique une prépondérance pour les intoxications accidentelles. Mais ceci demande à être vérifié.

3 - Suivant le sexe :

D'après les statistiques anglaises précédentes , il y aurait une prédominance pour le sexe faible. Ceci est d'ailleurs vrai même en France quelle que soit la nature du toxique (barbiturique), lorsqu'il s'agit d'adultes et de suicides.

Par contre, les statistiques de GROSS ET GREENBERG (USA- I948) qui ne tiennent pas compte de l'âge donnent :

- sexe masculin 52,2%
- sexe féminin 47,8%

4 - Suivant l'âge :

Les statistiques de GROSS et GREENBERG (USA-I948) montrent sur 77 cas

avant 1 an	: 4
1 à 4 ans	; 8
5 à I4 ans	: 6
I4 à 60 ans	: 54
Après 60 ans	: 5

Donc il y aurait une nettre prédominance d'après ces auteurs entre 1 et 4 ans et à l'âge adulte.

D'autre part, la mortalité serait maximum entre 1 et 4 ans.

5 - Place de l'intoxicatipn salicylée parmi les autres intoxications :

a - Chez l'enfant :

Les statistiques de JACOBZINER aux USA ont relevé en I956 que les salicylés étaient en cause dans I6,5% des cas. Pour MELLINS (Chicago) ce serait la première.

b - Chez l'adulte :

Il y a eu au centre anti-poison de F. WIDAL à Paris sans tenir compte des associations de toxiques ou des spécialités :

	I959	I960
Aspirine	3	4
Phénothiazines	5	4
Tranquillisants	5	6
Barbituriques	9	9

Ceci pour les années I959 et I960 concerne des malades hospitalisés.

C - Chez l'enfant et chez l'adulte :

il y a eu à F. WIDAL :

- I959 : 53 appels téléphoniques pour intoxication à l'aspirine sur 2I4
- I960 : I59 appels téléphoniques pour intoxications à l'aspirine sur 402.

oOo

- IV -

L'ACIDE ACETYL-SALICYLIQUE

1 - Historique

Les salicylés à l'état naturel se trouvent dans les feuilles, les fruits de nombreuses plantes qui étaient à la base d'un certain nombre de remèdes anciens.

Ils furent utilisés il y a 2400 ans par Hippocrate , puis au moyen âge dans des affections diverses dont certaines comme les prolapsus vaginaux avaient des rapports très éloignés avec les propriétés pharmacologiques de ces corps.

Il n'y a pas dans la littérature moderne de cas d'intoxication avec ces moyens naturels à l'exception d'une curieuse constatation de VLEURINCK chez des négresses du Katanga qui se suicidaient en se bourrant le vagin d'une poudre de polygalacée riche en salicylate de méthyle.

- I853 VON GERHART isole l'acide acétyl salicylique
- En I885 BERTAGNINI découvre que l'élimination du salicylate de soude se fait par l'urine sous forme de conjugaison avec le glycocolle.

- En I874 KOLBE et LAUTEMANN découvrent un procédé de synthèse et c'est là que commence l'histoire moderne des salicylés.

Alors qu'on connaissait déjà les propriétés antiseptiques antipyrétiques et antirhumatismales du salicylate de soude la découverte de l'action thérapeutique de l'aspirine ne fut due qu'au hasard. C'est le père du chimiste HOFFMANN qui souffrant de rhumatisme et présentant une intolérance à l'acide salicylique suggéra à son fils de lui procurer son dérivé l'acide acétyl-salicylique qui fut mieux toléré.

- En I889 KRANT étudia les propriétés de l'aspirine.
- En I900 RENON et LATRON l'introduisirent en France en thérapeutique par une communication à la société médicale de hôpitaux de Paris.

2 - Propriétés physiques de l'acide acétyl-salicylique

- Il se présente sous forme de fines aiguilles incolores à saveur acide.
- Contrairement au salicylate de soude il est très peu soluble dans l'eau :
  - I% à 37°
  - 0,2% à 0°

  Mais soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.
- Ces solutions possèdent une réaction acide.

3 - Propriétés chimiques :

L'acide acétyl-salicylique peut se décomposer en acide acétique et en acide salicylique. La réaction est très lente en milieu acide mais rapide en milieu alcalin. Ceci n'est pas sans incidence avec l'absorbtion

gastro-intestinale, le lavage d'estomac et le vomissement provoqué. Enfin cette réaction d'hydrolyse est réversible comme toutes les réactions d'estérification ; il existe un équilibre et les estérases interviennent également.

Réaction de caractérisation :

a - En milieu neutre l'aspirine ne donne pas de coloration violette au perchlorure de fer car elle n'est pas soluble, par contre cette coloration apparait en milieu alcalin.

b - Dans les urines il est possible de caractériser l'ion salicylé qui est un métabolite de l'acide acétyl-salicylique.

Cette réaction est très sensible et rapide. Elle est à la base des techniques du dosage dans le sang et les humeurs qui sont très faciles et très précises mais sur lesquelles nous ne nous étendrons pas

Nous ferons remarquer : que cette réaction sert aussi à caractériser les corps cétoniques mais dans ce dernier cas la réaction n'est pas thermostable.

Technique : prende IO cc d'urine :

1 - Eliminer les corps cétoniques par acidification (controle au papier de Tournesol), puis par ébullition . Le "clino-réactif-acétoné" permet de vérifier s'ils sont éliminés.

2 - Mettre IO gouttes de réactif de Gerbardt au perchlorure de Fer. On obtient immédiatement une coloration violette foncée qui est thermostable.

Incompatibilité :

a - L'association aspirine-bicarbonate se décompose nous l'avons vu en acétate et en salicylate plus ou moins rapidement suivant la tempéra-

ture et l'humidité (en 24 heures dans un tube sec).

Bien que la toxicité de cette masse pateuse soit celle du salicylate il faudra éviter cette association dans la préparation des cachets.

b - L'association aspirine-quinine qui est fréquente dans les préparations donne de la quinotoxine et une odeur d'acide acétique. Mais cette masse homogène n'a pas d'après RUDDIMAN et LANWERMEYER (I9I6) une toxicité supérieure à celle des 2 constituants séparés , ce qui fait qu'on les associe toujours dans les prescriptions fébrifuges.

c - Association aspirine-pyramidon (BOUVET) donne une odeur acétique à la longue.

d - Association aspirine -uroformine donne en 3 mois une odeur formolée. (voir toxicité du formol.)

e - Association au sulfate de fer n'aurait probablement que la toxicité de ce dernier corps.

oOo

- V -

M E T A B O L I S M E

C'est sur son étude que reposent toutes les théories se rapportant à la thérapeutique.

1 - Voies d'administration :

C'est par voie buccale que se font la majorité des intoxications salicylées, la voie rectale venant ensuite.

Quent à la voie cutanée c'est une voie d'exception. Nous relaterons qu'il y a dans la littérature des cas d'intoxication par l'acide salicylique employé dans le psoriasis, sur de larges surfaces, inclus dans un excipient nouveau, à action pénétrante.(agent tensio-actif)

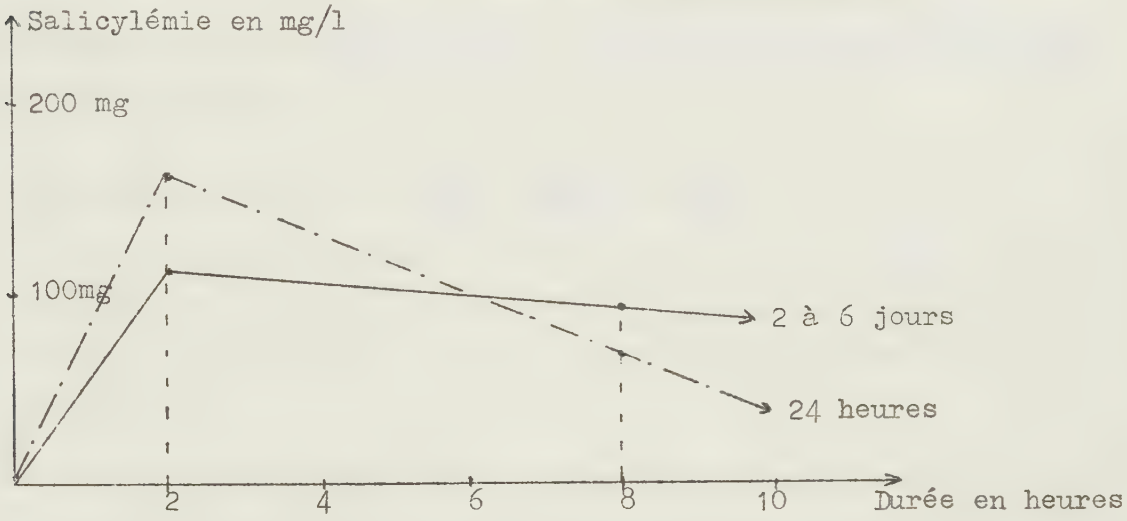
2 - L'absorbtion :

Elle se fait au niveau de tout le tractus digestif mais surtout au niveau du grêle ou elle est très rapide.

Ainsi si on administre par voie buccale à un adulte 2 g de salicylate en IO minutes, il apparait dans le sang et la salicylémie est maximum à I45 mg/l au bout de 2 heures, nulle au bout de 24 heures.

L'aspirine avec une dose identique, dans les mêmes conditions apparait dans le sang I5 minutes après, présente un maximum à II0 mg/l deux heures après et son élimination dure 2 à 6 jours.

Donc l'aspirine se comporte comme un "salicylate retard"



Salicylémie de l'aspirine et de l'acide salicylique (d'après SMITH) après absorbtion de 2 G.

L'absorbtion par la muqueuse rectale est incomplète (58%).

Au niveau de la muqueuse gastrique contrairement à ce qui se passe avec le salicylate de soude, l'aspirine est mieux absorbée si au lieu du pH acide physiologique on alcalinise par le bicarbonate; ainsi à l'état normal l'aspirine est pratiquement absorbé uniquement au niveau du grêle où le milieu est alcalin et où commence grâce à une estérase son hydrolyse. D'après GROSS et GREENBERG 90% est absorbé sous forme d'acétyl-salicylate de soude.

Ainsi l'étude du métabolisme de l'aspirine se ramène pratiquement à celle du salicylate.

Notons en passant qu'en thérapeutique l'alcalinisation, contrairement à ce qui se passe pour l'acide salicylique (ou le salicylate) ne diminue

pas l'irritation de la muqueuse gastrique puisqu'elle favorise en même temps la libération d'acide salicylique ; de plus elle est néfaste puisqu'elle diminue la salicylémie par augmentation de l'élimination rénale.

3 - Formes circulantes des salicylés dans le milieu intérieur - Métabolites :

Elles sont nombreuses :

a - Salicylate de soude en solution dans le plasma.

C'est la fraction libre la plus intéressante au point de vue thérapeutique et toxicologique car c'est elle qui diffuse dans les milieux extra et intra-cellulaires et à travers la barrière foeto-maternelle.

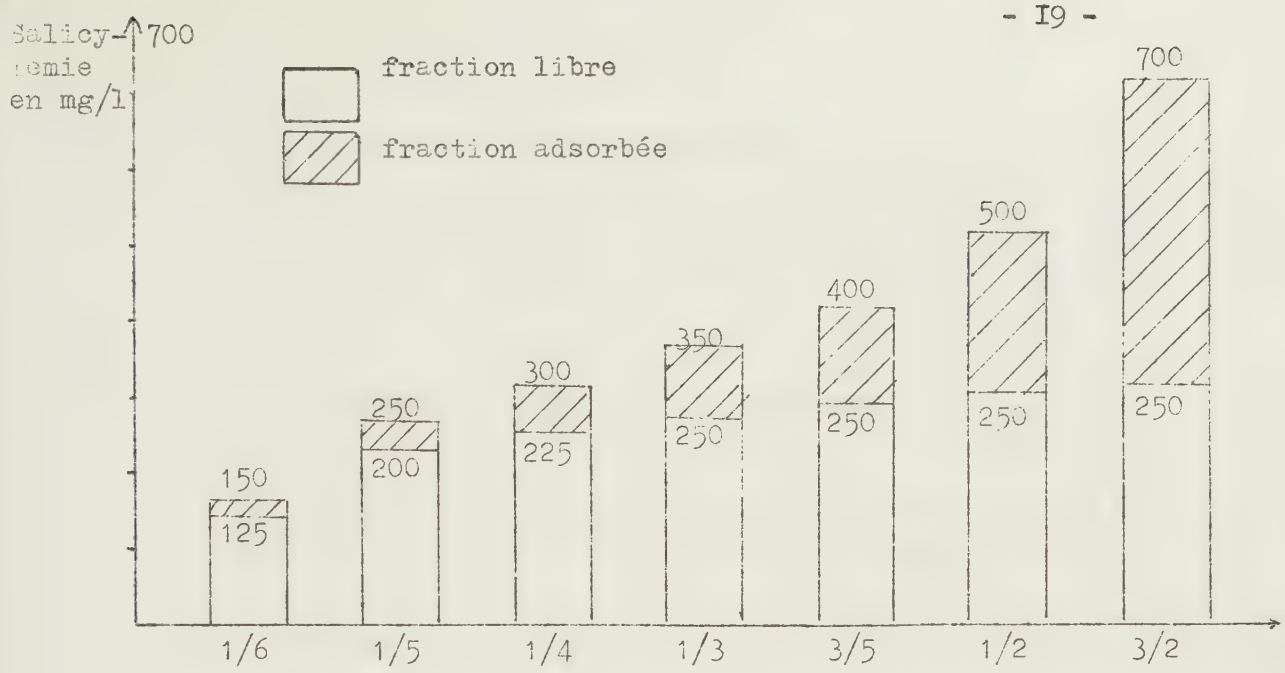
La diffusion se fait selon les lois de l'osmose à l'exception du rein, du foie des poumons qui présentent une fixation active.

b - Complexes salicylo-hémo-protéiques et salicylo-globulaires :

L'ion salicylé du salicylate de soude circule en très petite quantité à l'état libre pour des raisons de pH et surtout parce qu'il est ADSORBE par les protéines (albumines avant tout), et également par les hématies sous forme de salicylate de potassium . Il existerait un rapport érythro-plasmatique salicylé variant entre 0,43 et 0,63 comme le chlore.

Cette fraction adsorbée est dissociable proportionnellement à la dose.

(voir schéma page suivante)



c - Dérivés conjugués :

Ils n'existent dans le sang qu'à l'état de traces, car leur élimination rénale est très intense. Ils proviennent du processus de détoxication hépatique . Ce sont :

- L'acide salicylurique résultant de la combinaison d'àcide salicylique et du glycocolle qui se fixe sur le groupement carboxyle.

- Les dérivés glycurono-conjugués sous forme de complexes salicyl-glycuroniques (par fixation de l'acide glucuronique sur le groupement hydroxyle)

- On a parlé enfin de complexes salicyl-sulfurique (par fixation de l'acide sulfurique sur le groupement hydroxyle).

d - Produits d'oxydations du groupement salicyl au niveau du foie représentés en particulier par l'acide gentisique (acide 2-5 dihydroxy-benzoïque)

e - En ce qui concerne l'acide acétyl-salicylique sa concentration est faible (3 à 5 meq par litre) ; ce n'est pas la fraction active.

4 - Notion de salicylémie - Doses toxiques et thérapeutiques :

Ce chapitre est capital car il permet la prophylaxie des accidents thérapeutiques. Le dosage de la salicylémie comprend la fraction libre et adsorbée.

Pour obtenir une salicylémie à 300 mg par litre il faut :

a - avec l'aspirine donner 2 gr toutes les 6 heures (soit 8 g/j). La salicylémie reste en plateau à 300 mg 36 heures après.

b - Avec le salicylate de soude 2 g toutes les 4 heures (I2 g/j) plateau à 300 mg 22 heures après.

Pour obtenir une salicylécmie à 300 mg avec l'aspirine (condition d'une efficacité suffisante 1 mois le traitement du RAA) il faut des doses comprises entre I0 cg et 15 cg par kg de poids:

- I4 cg/kg de 4 à 6 ans
- I3 cg/kg de 7 à I0 ans
- I2 cg/kg de I0 à I3 ans
- 11 cg/kg de I3 à I5 ans/

Ceci réalise une salicylémie élevée proche de la dose toxique et il faut savoir respecter plusieurs règles.

- Au voisinage de 300 mg/l on ne doit faire varier la posologie que de 0,25 g à la fois par jour avec contrôle de la salicylémie 2 à 3 jours après.

- Une salicylémie à 350 mg/l doit faire baisser la posologie

- Une dose de 0,I5 cg/kg ou plus ne doit être instituée que pendant une courte durée et exceptionnellement.

- Enfin, on saura qu'il existe de grandes variations individuelles et les signes d'intoxication peuvent apparaitre pour une salicylémie inférieure à 30 0 mg chez certains sujets.

Ainsi la dose toxique chez ces sujets peut être abaissée pour des raisons métaboliques, ceci se voit chez des enfants présentant des vomissements cétonémiques périodiques, dans l'insuffisance hépatique où le diabète.

LUTEMBACHER signale avec les sujets présentant une épreuve d'hypergalatosurie provoquée au cours du R.A.A. (hépatite) sont plus sensibles à l'intoxication.

D'autre part, au cours de l'insuffisance rénale bien que le seuil salicylémique de toxicité soit normal il peut y avoir accumulation par défaut d'excrétion. Mais, même chez un sujet normal, l'équilibre salicylémique peut être rompu car il n'est pas stable. Alors que la dose n'a pas varié divers facteurs peuvent élever la salicylémie au-dessus de 350 mg/l. Ainsi au cours des infections intercurrentes survient surtout chez l'enfant :

- une deshydratation entrainant une oligurie
- une modification du pH urinaire

favorisée par le jeûne qui d'ailleurs favorise l'acido-cétose, autant de facteurs qui diminuent l'élimination rénale et favorisent l'accumulation .

D'où l'importance de la connaissance des petits signes de l'intoxication salicylée qui cèdent à l'arrêt du traitement : céphalée (nausées, anorexie, accessoirement) surtout torpeur et modifications du caractère chez l'enfant. Rougeurs, sueurs, hyperthermie. Enfin, vertiges, bourdonnements, surdité passagère, ambyopie.

5 - Elimination :

La voie rénale est pratiquement la seule. Cette élimination est rapide : une quinzaine de minutes après absorbtion de 1 g d'aspirine ; elle se fait sous forme :

a - de dérivés conjugués excrétés par le tubule surtout sous forme d'acide salicylurique. Accessoirement de complexes salicyl-glycuroniques (ceci pour une salicylémie de 350 mg/l)

b - de salicylate de soude
pour une salicylémie de 300 à 400 mg/l et un pH urinaire donné la cléarance rénale est de 3 cc à 3 cc,5.
Or comme la clearance glomérulaire est de 130 cc x $\frac{1}{3}$ soit 45 cc la différence représente la résorbtion tubulaire qui est importante.

c - Accessoirement enfin sous forme de complexes salicyl-sulfuriques et d'acide acétyl-salicylique . Mais ceci n'est pas certain.

En définitive 75% de la fraction salicylate libérée par l'hydrolyse de l'acide acétyl-salicylique (ou administrée comme telle, s'il s'agit de salicylate de soude) est retrouvée dans l'urine sous forme de métabolites contenant le groupement salicylé intact. On est alors autorisé à penser que le reste 25% est éliminé dans l'urine sous forme de produits d'oxydation en particulier d'acide gentisique. D'ailleurs dans les cas d'intoxication massive en peut voir l'urine prendre une coloration noire due à ces produits d'oxydation comme le pyrocatéchol.

L'élimination rénale des métabolites contenant le groupement salicylé intact varie qualitativement et quantitativement avec le pH urinaire.

	pH = 6	pH = 7	Ph = 7,5
Cléarance d'après SCHWARTZ	2 cc/mn/m2	10 cc/mn/m2	25 cc/mn/m2

Donc elle augmente considérablement à mesure que le pH augmente et d'autre part la forme libre augmente alors que la forme conjuguée diminue :

	pH = 6,8	pH = 7,4
forme libre	20%	70%
forme conjuguée	80%	30%

Aucun auteur n'a précisé encore le pouvoir maximum d'élimination rénale qui existe certainement.

Ainsi les dérivés salicylés subissent les lois d'élimination rénale de toute substance organique à fonction acide : les acides faibles sont réabsorbés fortement par le tubule les dérivés plus acides (dérivés d'oxydation ou de conjugaison) faiblement réabsorbés ont une cléarance rénale, beaucoup plus forte. L'alcalinisation urinaire permet d'inhiber la réabsorbtion tubulaire des dérivés les moins acides.

oOo

- VI -

PERTUBATIONS BIOLOGIQUES AU COURS DE L'INTOXICATION PAR L'ASPIRINE

Elles sont dominées par la perturbation de l'équilibre acido-basique. Une étude remarquable a été faite à ce sujet par les auteurs américains sur 33 cas d'intoxication accidentelle ou thérapeutique principalement chez des enfants et de très jeunes enfants (WINTESS R.W. , WHITE J.S.)

Ils présentaient tous à leur admission :

- une baisse de la R.A. avec baisse plus ou moins importante de la p CO_2.

- Une augmentation des anions indéterminés (sulfates et anions organiques) entre 3,5 et I2,8 Meq due en majeure partie aux corps cétoniques.(l'anion salicylé même pour une salicylémie à 570 mg/l ne représente que 4,I meq/l donc a peu d'influence sur le pH).

Mais il a été possible de distinguer 3 catégories de malades suivant le pH.

1 - Malades à PH alcalin - au nombre de 8 -

Le fait qu'il y ait une baisse indiscutable et importante de la pCO_2 permet de parler d'alcalose primitive et non compensatrice.

Il s'agit d'une alcalose respiratoire par hyperpnée. L'augmentation de la ventilation alvéolaire due à l'action directe de l'ion salicylé sur les centres nerveux entraine une baisse de la pression partielle du CO_2 alvéolaire et par la même une baisse de la pCO_2 artérielle.

Mais ceci n'est pas tout : l'ion salicylé entraine une augmentation du métabolisme cellulaire entrainant d'une part une augmentation de la consommation de O_2 et d'autre part ce qui nous intéresse dans ce chapitre une augmentation de la production de CO_2 (donc du bicarbonate).

Ce deuxième effet primaire de l'ion salicylé devrait faire augmenter la pCO_2 et la R.A. Ceci a été vérifié par BRAINS sur les cultures de tissus de reins et de poumons.

Mais la première action est dominante et la résultante est une pCO_2 et une R.A. abaissées.

Enfin nous signalerons que certains avaient une cétonurie.

2 - Malades ayant un pH-acide

Au nombre de I4. Ils présentaient tous une cétonurie.

Nous avons déjà vu que l'acidité ne devait pas être mise sur le compte de l'ion salicylé. Ces auteurs pensent que l'augmentation des anions indéterminés est due :

- au corps cétoniques mais ceci n'a pas été vérifié par des mesures directes.
- peut être aussi aux lactases car il y a tout lieu de penser qu'il y a production accélérée. En fait d'après les quelques mesures de BARNETT il n'y aurait pas d'accumulation.

- enfin les acides mono, di et tri-carboxiliques intéressant le métabolisme intermédiaire des lipides et des glucides sont augmentéz mais pas de façon suffisante pour modifier le pH.

- D'autre part ALWALL a montré une diminution du citrate lorsqu'on donne du salicylate à un homme normal.

Quoiqu'il en soit cette augmentation des anions fixes entraine une baisse de la R.A. Elle est à l'origine de la dyspnée secondaire de type Kussmaul qui contribue à aggraver l'hyperventilation alvéolaire et la déshydratation.

Ce qui est curieux dans l'évolution de cette acidose c'est que chez 7 de ces I4 patients on avait fait pour tout traitement de la réhydratation et de la rééquilibration. Ces malades furent rétablis après un intervalle de 7 à 24 heures et leur pH s'était élevé de façon importante (dans 4 cas le pH était $\geq$ 7,40) quoique la pCO_2 soit toujours en-dessous de la normale . Ajoutons que l'hyperventilation avait persisté alors que tout permettait d'affirmer que la composante métabolique cause de l'acido-cétose avait disparu.

Ceci est très important au point de vue pathogénique et nous reviendrons sur les conclusions qu'il faut en déduire.

3 - Malades à pH normal :

Au nombre de 11.

Il faut signaler que 2 avaient une tendanse à l'alcalose et 2 une tendance à l'acidose. Ils avaient tous une cétonurie. En fait, tout laissait supposer l'existence d'un état combiné car il y avait également hyperventilation avec baisse de la pCO_2 et de la R.A.

CONCLUSIONS :

Comment interpréter tout ceci ? On est conduit à envisager l'existence de troubles mixtes de l'équilibre acido-basique.

A - TROUBLES MIXTES DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

1 - Chez les malades ayant un pH acide le trouble principal se traduit par l'accumulation des anions fixes entraînant une baisse de la R.A. Mais l'hyperventilation alvéolaire est plus intense que celle observée habituellement pour une accumulation d'ions acides. C'est pourquoi à cause de ce dernier facteur le pH sanguin au cours du salicylisme non compliqué est rarement abaissé en-dessous de 7,15.

2 - Chez les malades présentant un pH normal ou alcalin, l'existence d'une perturbation métabolique indépendante est suggérée par l'augmentation des anions indéterminés et principalement des corps cétoniques comme en témoigne la cétonurie inconstante.

Mais il faut savoir que ce n'est pas la seule interprétation depuis qu'on a constaté une augmentation de la concentration des anions indéterminés (principalement du lactate) au cours de l'alcalose respiratoire par hyperventilation volontaire (ce fait étant physiologique).

Ainsi, étant donné le faible degré d'alcalose chez les malades en alcalose respiratoire (puisqu'aucune valeur du pH ne dépasse 7,46 - 7,50) on peut penser que l'augmentation du pH est limitée par l'augmentation de la concentration en lactate grâce au phénomène physiologique que nous avons vu au cours de l'hyperpnée.

Mais il faut signaler que l'augmentation des anions indéterminés (de même que la cétonurie) n'est pas constante car 2 de leurs malades en alcalose ne présentaient pas de variation de cette fraction des anions.

En conséquence, le pH sanguin au cours du salicylisme est le résultat variable de l'interaction de deux facteurs opposés l'un métabolique acidifiant, l'autre respiratoire alcalinisant. Lorsqu'il y a équilibre le pH est normal.

B - FACTEURS INTERVENANT DANS UN SENS OU DANS UN AUTRE POUR FAIRE VARIER L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE DANS LE SALICYLISME.

Ce sont :

1 - L'âge du malade :

Les auteurs américains ont étudié ce facteur non seulement sur les 33 malades mais aussi sur des cas antérieurs.

Ainsi : la plupart des malades au-dessous de 4 ans présentent une acidose et presque tous ceux en-dessous de 1 an ont une acidose.

Il y a une augmentation avec l'âge du nombre des malades en alcalose. Chez l'adulte c'est variable. Donc l'alcalose est la règle excepté pour les âges extrêmes.

2 - La durée de l'intoxication :

c'est à dire l'intervalle de temps entre l'ingestion et l'admission ou ont été faits les dosages biologiques. Il s'agissait d'intoxications thérapeutiques et accidentelles. Lorsque la durée de l'intoxication est de moins de 24 heures le pH initial est normal acide ou alcalin.

Au-delà de 24 heures on ne trouve exclusivement que des pH acides (il faut signaler que la plupart de ces malades avaient des intoxications thérapeutiques).

3 - Le mode d'intoxication

On voit donc qu'il est difficile de faire la part de ce qui revient au mode et à la durée.

3 - Dose ingérée par kg de poids.

L'étude a montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre la dose ingérée et le pH initial mais l'analyse a été insuffisante car elle ne tient pas compte des vomissements

Conclusions :

Une est très intéressante : c'est que les très jeunes enfants sont plus aptes à développer une acidose métabolique. Ceci va de pair avec la facilité avec laquelle ils développent une cétonémie au cours du jeûne. On peut penser qu'une maladie peut ultérieurement accentuer cette tendance ce qui rendrait compte en partie de ce que nous avons dit à propos des enfants intoxiqués accidentellement par surdosage. Ce mécanisme pourrait peut-être entrainer un trouble du métabolisme des graisses.

Il faut remarquer également, que l'existence d'une acidose chez quelques-uns de ces malades dans les heures qui ont suivi l'ingestion de salicylate indique que l'alcalose respiratoire suivie comme on l'a déjà vu par une acidose métabolique chez le jeune enfant n'était pas la règle.

On peut donc supposer que dans certains cas la phase d'alcalose soit très courte ce qui revient à dire que les perturbations métaboliques apparaissent très tôt et deviennent vite dominantes.

Les résultats de ces travaux concordent bien avec ceux de WHITTEN Ch F. KEBAREE... (Pediatrics I96I Févr. I0I-I78)

C - EVOLUTION DES PERTURBATIONS ACIDO-BASIQUE

1 - Chez les malades présentant des troubles mixtes et un pH acide.

Nous avons vu que l'évolution était caractérisée par la survenue d'un pH normal voire alcalin associé à une pCO_2 basse.

Ce fait ne se voit pas uniquement au cours de l'intoxication salicylée , WINTERS l'a déjà signalé au cours de l'évolution de l'acidose diabétique, de la diarrhée, de l'urémie, de l'ingestion de Cl NH_4 et il a donné des arguments qui faisaient que cette réponse représentait une manifestation de l'hypersensibilité du centre respiratoire à la pCO_2 et à la concentration des ions hydrogènes (pH). Cette hypersensibilité serait due aux ions salicylés. (En fait il n'est pas sûr que tous ces états soient dus à l'action d'un mécanisme unique au niveau des centres respiratoires).

Toujours est-il qu'il y aurait retour à une phase d'alcalose respiratoire.

2 - Chez les malades présentant des troubles mixtes et un pH normal :

L'évolution est variable soit vers l'alcalose, soit vers l'acidose, ou alors vers la persistance d'un pH voisin de la normale (ce fut le cas le plus fréquent).

Ceci suggère qu'il peut y avoir équilibre entre les 2 composantes métaboliques et respiratoires jusqu'à la fin de l'évolution mais qu'à la fin l'une ou l'autre peut devenir prépondérante.

3 - Chez les malades présentant un trouble mixte et un pH alcalin :

Ces mêmes auteurs ne signalent malheureusement pas d'observations mais en fait nous avons dans la littérature de nombreuses observations où l'évolution se fait vers l'acidose dans les heures qui suivent (4 à 24 heures).

Il y a certes là une étude à compléter et on peut imaginer plusieurs sortes d'évolutions possibles d'après ce que nous connaissons du déséquilibre acido-basique.

Nous terminerons ce chapitre en disant que THOMA L. STERNE M.D. (JAMA, 1959, 170,) l'avaient constaté également, 24 heures après l'ingestion, mais sans l'expliquer, l'existence d'une alcalose, chez un enfant de six mois traité par exsanguino-transfusion.

D - PATHOGENIE DES PERTURBATIONS DU METABOLISME

Nous avons jusqu'ici introduit facilement la pathogénie de la composante respiratoire mais nous n'avons fait qu'évoquer sans l'expliquer, celle de la composante métabolique.

Au cours du salicylisme il a été vérifié par des travaux récents sur l'homme et le rat qu'il y a une augmentation de la consommation d'oxygène et de la production de bicarbonates (ce qui explique du moins en partie l'hyperthermie observée dans l'intoxication) avec perturbation de la phosphorylation oxydative entraînant une diminution des composés phosphatés à haute liaison énergétique.

Mais le trouble dominant, expliquant la composante métabolique est le trouble du métabolisme des hydrates de carbone.

Il y a une accélération de la glycogénolyse chez l'animal et chez l'homme au niveau du foie et des muscles comme on a pu le vérifier par la nécropsie (le foie est pauvre en glycogène). Cependant l'effet sur le sang est variable :

a - Dans des conditions expérimentales :

Il y a une hyperglycémie chez l'animal bien marquée chez l'animal bien nourri due à la décharge d'adrénaline.

L'association salicylate-hydrocortisone exagère l'hyperglycémie créée par le salicylate seul.

b - Chez l'homme

Au cours de l'intoxication la glycémie est variable mais toujours modérément élevée (I2 malades sur 33 étudiés avaient entre 60 et II2 mg%. NELSON, SOMOGYI et un seul avait une hypoglycémie.

Cette hyperglycémie est due à l'hypersécrétion d'adrénaline comme le prouve l'augmentation des I7 hydroxystéroïdes.

L'adrénaline a certainement un rôle dans l'augmentation du métabolisme.

Pour SMITH et JEFFREY il y aurait trouble de la phosphorylation oxydative entrainant une libération des liaisons phosphates à haut potentiel d'énergie. Ce qui appliquerait les anomalies du métabolisme des hydrates de carbone, car ces liaisons sont nécessaires à la synthèse du glucose à partir de ses précurseurs non glucosés.

Les variations de la glycémie au cours de l'intoxication doivent être le résultat de la libération du glucose hépatique et une modification de l'utilisation par les tissus périphériques .

Le mécanisme de l'apparition des corps cétoniques n'est pas clair. Mais on connait la tendance chez le jeune enfant à produire des corps cétoniques au cours du jeûne. L'augmentation du métabolisme favorise la production de corps cétonique. Cette augmentation du métabolisme devrait palier à la carence glucidique mais elle ne se fait que grace à une mobilisation des graisses transformées par le foie en corps cétoniques utilisables.

L'hypophyse et les autres glandes endocrines jouent également un rôle dans la sensibilité à l'apparition d'acido-cétose.

On sait en effet que les vomissements périodiques avec acétonurie surviennent en règle, avant la puberté.

En fait, le problème de l'acido-cétose salicylé s'entoure des mêmes mystères celui de l'acido-cétose diabétique et sa pathogénie a suivi la même évolution ces dernières années.

E - MODIFICATIONS ELECTROLYTIQUES (d'après WINTERS R.W., WHITE J.S.)

L'alcalose respiratoire entraine un ajustement rénal et extra rénal qui se traduit par une réabsorbtion plus importante de Cl^- alors que les CO_3H^- sont moins réabsorbés.

Le Na^+ et le K^+ ont une élimination augmentée. WHITTEN Ch.F. KESAREE dans une autre étude ont montré par dosage une augmentation de l'élimination du K.

Le pH urinaire est alcalin et le flux urinaire est augmenté en rapport avec l'augmentation des ions dissous.

Mais secondairement la déperdition de K d'une part urinaire comme nous l'avons vu initialement associée ou non à des pertes de K par vomissement va entrainer une hypokaliémie aggravée souvent par le jeûne.

C'est elle qui maintenant va dominer les échanges électrolytiques et entrainer une diminution de l'élimination. Or comme il y a une relation inverse entre la réabsorption des ions K^+ et l'élimination des ions H^+.

Il en résulte en définitive : un état d'alcalose systémique avec urine précocément acide, qui a été retrouvé dans quelques cas.

Certains mécanismes extra-rénaux ont aussi une importance en modifiant le pH. Ils agiraient en accélérant les échanges d'acides organiques entre les cellules et le plasma. D'où l'augmentation des anions organiques dans le sérum au cours de l'alcalose respiratoire.

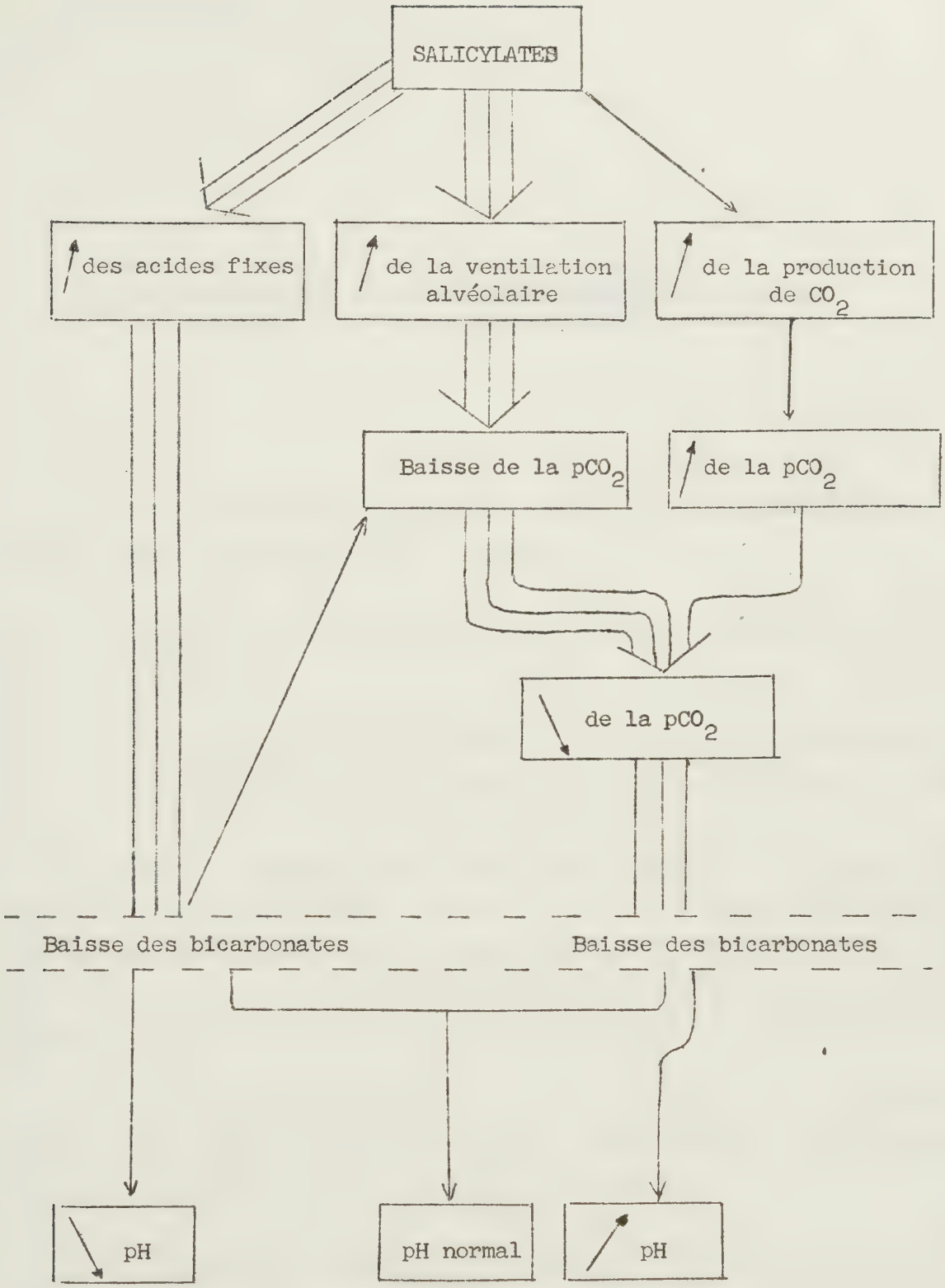
Les malades qui ont des troubles portant sur la composante métabolique pnt fréquemment une augmentation du Cl^- plasmatique. Le mécanisme responsable de l'élévation de la concentration du chlore dans le sérum est mal connu. On peut supposer qu'il représente le résultat d'une compensation rénale de l'alcalose respiratoire comme précédemment.

Il est plus vraisemblable qu'il s'agisse d'un ajustement rénal initial à la cétonémie. Les acides cétoniques seraient excrétés avec le sodium tandis que le chlore serait réabsorbé. Mais ceci est inconstant car les vomissements peuvent entrainer une perte de chlore et en même temps un certain degré d'alcalose métabolique.

Pour ce qui est de l'ion Na^+ nous avons dit que d'après WINTERS R.W., WHITE J.S. il y avait une augmentation de l'élimination des ions Na. Or d'après WHITTEN Xh. F. KESAREE ils auraient constaté chez certains enfants une augmentation de la natrémie à l'entrée qu'ils rattachent à la perte hydrique due aux vomissements à l'hyperventilation, à la fièvre. Cette hypernatrémie n'a été retrouvée cependant que chez un petit nombre d'enfants.

<u>En définitive</u> : nous dirons que certaines perturbations comme l'hypokaliémie et le déficit potassique sont indiscutables et doivent être considérées au point de vue thérapeutique, de même que l'inconstante hypernatrémie à l'entrée qui doit être surveillée car elle pourrait être aggravée par le traitement bicarbonaté. En fait ces auteurs n'ont pas constaté d'aggravation probablement à cause de la dilution par les liquides administrés qui permet un ajustement rénal. L'hyperchlorémie est plus accessoire par contre.

Pour ce qui s'agit de l'interprétation du mécanisme rénal il faut être prudent et ne pas oublier que le rein est constamment touché par des lésions congestives au cours de l'intoxication et qu'il peut aussi entrainer des perturbations électrolytiques capables d'aggraver l'acidose par exemple.



Troubles de l'équilibre acido-basique

- VII -

ATTEINTE RENALE AU COURS DE L'INTOXICATION SALICYLEE

Elle avait été déjà signalée au cours des traitements salicylés mais on pouvait se demander s'il s'agissait :

- d'une néphrite rhumatismale qui régrássait en continuant le traitement,

- ou d'une tare rénale antérieure aggravée par les salicylés et dans ce cas évoluant vers l'acido-cétose par accumulation du toxique.

Mais on a signaler qu'il était assez fréquent de voir apparaitre chez des sujets sains des signes discrets d'atteintes rénales dans les intoxications moyennes se traduisant par une albuminurie , une hématurie, une petite azotémie favorisée par l'hypercatabolisme et parfois même une glycosurie qui peut aussi être favorisée par l'augmentation inconstante de la glycémie.

Mais dans les cas graves on peut voir apparaitre une néphrite aiguë: VINCENT, ALEXANDRE, MOREL, ont signalé au cours d'un traitement salicylique une anurie qui a été guérie par infiltration splanchnique :

DALGARD OZ. et THOMSEN signalent un cas d'insuffisance rénale chez un homme de 41 ans ayant avalé 150 g d'aspirine. La fonction rénale revint à la normale après traitement par hémodyalise (J.A.M.A. 1957, 165).

- VIII -

LE SYNDROME SANGUIN ET HEMORRAGIQUE

Il est dominé par l'hypoprothrombinémie qui serait due à un déficit de vitamine K et se voit surtout après absorbtion de fortes doses.

L'hypothèse la plus vraisemblable est celle de LINK suivant laquelle l'ion salicylé agirait comme une anti-vitamine K.

En effet ce trouble est toujours corrigé par la vitamine K ce qui ne se voit pas lorsqu'il existe une atteinte hépatique comme par exemple au cours des cirrhoses (test de KOLHER).

Cette hypothrombinémie associée à l'action vaso-dilatatrice (que DANIELOPOLU rattache à un mécanisme sympathicolytiquende l'ion salicylé) explique le syndrome hémorragique.

DE GENNES a constaté une légère réaction myéloïde . On a d'ailleurs constaté une discrète hyperleucocytose avec anémie .

Cette dernière serait-elle due aux hémorragies ?

Dans quelle mesure l'hyperleucocytose n'a pas été mise sous le compte du R.A.A. ?? Ceci demanderait à être vérifié.

oOo

- IX -

C L I N I Q U E

1 - DIAGNOSTIC POSITIF

a - Dans les formes légères : dont le type est l'intoxication thérapeutique; On retrouve :

- des signes digestifs : nausées, vomissements, anorexie, gastralgies,
- signes nerveux : céphalée, vertiges, bourdonnements, surdité, troubles visuels (éclairs - amblyopie)
- des signes rénaux : albuminurie transitoire par exemple.

On peut voir également des manifestations hémorragiques ou allergiques, ces dernières se voyant même pour des doses minimes.

Le seul arrêt du traitement entraine la régression des troubles.

b - Les intoxications graves :

On décrit deux phases :

- Phase d'excitation bulbaire avec polypnée et alcalose respiratoire.
  . polypnée rapide (70 - 90 mt/mn) déshydratante.

. vomissements pouvant entrainer certain degré d'alcalose fixe.
. vaso-dilatations avec érythème - chaleur de la peau, sueurs
. le pouls est rapide, la TA basse.
. hyperthermie due en partie à des troubles de la thermo-régulation et à une augmentation du métabolisme.

Mais l'excitation est aussi cérébrale :
. délire salicylé avec agitation motrice hallucinations visuelles et auditives.
. convulsions

On peut voir également au début tous les signes de l'intoxication légère.

L'évolution est grave, dure au minimum 4 à 6 heures mais elle ne dépasse guère 24 heures et peut se faire soit vers la mort en alcalose dans le coma (NEALE cite un cas mortel après une phase d'alcalose de 14 heures) soit vers l'acido-cétose.

Cette phase est caractérisée par :
. baisse de la R.A. avec baisse de la pCO_2
. augmentation du pH
. inconstamment une cétonurie.

- Phase d'acido-cétose :

Apparaissant 4 à 24 heures après la phase d'alcalose respiratoire si le sujet n'est pas traité.

La salicylémie s'est en général abaissée et les perturbations métaboliques entrainent un état d'acido-cétose voisin de l'acido-cétose diabétique.

Parfois après une phase d'amélioration clinique apparaissent :
. prostration puis souvent coma avec

. odeur cétonique de l'haleine
. rythme de Kussmaul avec polypnée
. la langue est sèche - la figure pâle
. il y a parfois des hémorragies (épistaxis, ecchymose, hématurie... hématémèse, métrorragies, voire hémorragies rétiniennes. (voir SEDAN J., Bull des Soc. d'Opht. de France I958-4)
. pouls accéléré - la TA souvent basse
. souvent il y a une mydriase

Au point de vue biologique :
PH est abaissé
R.A. abaissé mais la pCO_2 est variable
La glycémie est variable parfois modérément élevée.
Il existe toujours une cétonurie.

Le pronostic à ce stade est très grave.

- Nous avons vu comment par un simple traitement de rééquilibration hydro-électrolytique on pouvait avoir soit une normalisation du pH soit une évolution finale vers une phase d'alcalose respiratoire avec :
pH élevé
R.A. basse et pCO_2 basse
Mais l'évolution avait été favorable.

Complications respiratoires :

WINTERS, WHITE et ORDWAY ont décrit une dépression respiratoire qui est inhabituelle chez 2 enfants ayant eu une intoxication sévère avec à l'admission un pH abaissé et R.A. abaissée.
Ils ont présenté un O.A.P. avec acidose respiratoire (pH abaissée et pCO_2 basse) mais ils présentaient à leur admission une pCO_2 plus élevée que les malades ayant des valeurs de CO_2 identique.

Ce qui leur suggéra une dépression du centre respiratoire par action directe du toxique sur le centre respiratoire.

On peut donc parler de complications puisqu'un malade fut sauvé par respiration assistée. En fait, cet état biologique doit prabablement se retrouver à tous les stades terminaux.

2 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

a - Lorsque l'intoxication est connue le problème qui se pose (suivant la thérapeutique qu'on désire adopter) est de savoir à quelle phase on se trouve

Si l'intoxication est très récente (moins de 4 heures) on peut supposer qu'on est à la première phase.

En fait devant une chute de la R.A. le seul argument décisif est le pH du sang artériel avec la valeur de la pCO_2 qui lorsqu'elle est abaissée indique une alcalose respiratoire.(si le pH est élevé.)

b - Lorsque l'on n'a pas la notion d'intoxication (ceci se voit fréquemment chez l'enfant) le problème devient complexe.

Devant une polypnée avec hyperthermie sans cyanose, sans signes cliniques ou radiologiques de foyer pulmonaire ou d'obstruction respiratoire.

- Si le bilan électrolytique révèle une alcalose gazeuse :
  - on pense au coups de chaleur
    à une maladie infectieuse
    à une origine centrale (tumeur, encéphalite)

La preuve de l'intoxication se fera par l'anamnèse minutieuse mais surtout sur la salicylémie et
la salicylurie par la réaction au chlorure de fer.

- S'il révèle une acidose métabolique :

Il faudra éliminer un coma diabétique sur l'anamnèse, les antécédents. Mais le problème est parfois difficile car dans les 2 cas il existe:
une cétonémie avec cétosurie,

la glycémie peut être élevée mais ne dépasse guère 2 g/l,
la glycosurie peut exister également.

Là encore la réaction au perchlorure de fer est précieuse.
Ensuite, il faudra éliminer une acidose rénale d'autant plus qu'il peut exister des signes de néphrite, mais ils sont discrets et l'urée est peu élevée.

La réaction au perchlorure de fer lèvera le doute.

Nous ferons remarquer qu'à la phase d'acido-cétose la salicylémie bien qu'élevée peut n'être pas significative (en dessous de 300 mg par litre) car elle a généralement baissé à ce stade.

c - En cas d'acidose respiratoire il serait difficile de penser à l'intoxication salicylée en l'absence de notion d'intoxication.

3 - AU POINT DE VUE NECROPSIQUE

On trouve des lésions banales de type congestif au niveau de tous les organes avec des zones hémorragiques sur certains organes et parfois des zones de nécroses (lésions cérébrales).

Au niveau du foie et des muscles il existe une glycogénolyse.

oOo

- X -

T R A I T E M E N T

Il a récemment évolué mais on utilise en dehors des techniques générales de réanimation et en l'absence de tout antidote, des techniques d'élimination du toxique :

- méthodes visant à évacuer l'estomac
- méthodes visant à augmenter l'excrétion urinaire du toxique
- méthodes visant à épurer le sang, soit par dialyse, soit par exanguino-transfusion.

1 - METHODES D'EVACUATION DE L'ESTOMAC

Leur efficacité a été discutée par FRANKLIN J. , ARNOLD Jr, MD. JOHN... après une étude sur des chiens à qui on a donné du salicylate ; certains ont vomit spontanément, d'autres on reçu plus tard un vomitif, d'autres un lavage d'estomac précoce ou retardé. On dosait ensuite le pourcentage retiré de la dose ingérée.

Résultats en % de la dose ingérée.

	précoce	retardé
Lavage	38% (rangés de 2 à 6%)	13% (rangés de 0 à 40%)
Vomissement	45% (rangés de 7 à 75%)	39% (5 à 74%)

a - L'aspiration initiale avant introduction de liquide est aussi importante à pratiquer que le lavage d'estomac qui lui succède.

b - Le lavage pratiqué dans les I5 minutes n'est pas plus efficaee que le vomissement provoqué dans les 30 minutes après l'ingestion.

c - Le lavage après 1 heure est inefficace.

d - Le vomissement provoqué immédiatement ou après un délai de I/2 heure est plus efficace que le lavage et représente la forme idéale de thérapeutique.

e - Ni lavage, ni vomitif même faits dans les meilleures conditions ne mettent définitivement à l'abri de la survenue de signes cliniques d'intoxication de telle sorte que tout malade intoxiqué à qui on a fait ce traitement initial doit être surveillé au point de vue clinique et biologique et traité spécifiquement s'il y a des signes qu'inquiétude (salicylémie $>$ 300 mg/l).

Cette étude faite dans des conditions expérimentales voisines de celle de l'enfant mais privilégiées a confirmé les doutes émis en clinique humaine infantile.

Nous préciserons que le lavage d'estomac ne doit pas être fait avec une solution alcaline. Ensuite que le vomissement peut être provoqué:

- soit en mettant le doigt dans la bouche
- soit avec l'Ipéca en 1 seule dose forte (apomorphine déprime le S.N.C.)

Si le malade est dans le coma on ne peut pas pratiquer ces méthodes à moins qu'il soit intubé ou trachéotomisé. Mais alors elles sont inutiles puisque si le malade est dans le coma c'est que l'ingestion date de plusieurs heures, donc que ces méthodes sont inéfficaces.

2 - METHODES VISANT A AUGMENTER L'EXCRETION RENALE : L'ALCALINISATION DES URINES

a - Alcalinisation par le bicarbonate de soude :

Nous savons que les urines même à la phase d'alcalose sont précocément et paradoxalement acides.

Or l'alcalinisation par le bicarbonate favorise le déblocage du complexe salicylo-protéique réalisant une salicylémie libre plus élevée, donc une filtration glomérulaire plus importante. D'autre part, lorsque les urines sont alcalines, le taux de réabsorbtion tubulaire de l'ion salicylé est diminué -en définitive d'après les récentes études de WHITTEN F. KESAREE N.M.- l'élimination des salicylés peut être 5 fois plus importante que ce qu'elle était à l'entrée , avec une modification de la répartition entre la forme libre et la forme conjuguée.

- pour un pH à 6,8, 20% est sous forme libre
- pour un pH à 7,4, 70% est sous forme libre

- Les résultats de cette étude sur I7 enfants qui avaient une salicylémie comprise entre I5 et II5 mg% montrent que si l'urine est maintenue à un pH excédant 7 on peut réduire de 50% le taux sanguin de salicylémie en 2 à 5 heures.

Ceci a été obtenu avec la technique suivante : 20 à 40 ml d'une solution de bicarbonate était administrée (soit I8 à 36 meq en perfusion I.V. pendant 5 minutes.

Au bout de I0 minutes l'urine était alcaline sinon on ajoutait I5 à 20 ml (I3,5 à I8 meq). L'urine était alors alcaline et on faisait une perfusion continue avec I0 ml soit 9 meq qu'on mettait dans I00 ml d'une solution de sérum glucosé à 5 g% contenant du sérum physiologique au I/3 isotonique. On perfusait I,5 à 3 ml/minute de cette solution.

- L'efficacité de cette thérapeutique se juge sur la rapidité de l'amélioration clinique constatée chez tous les malades, mais en fait comme cette amélioration ne peut être jugée que statistiquement sur l'ensemble des malades, le meilleur argument reste l'absence de mortalité et surtout la réduction importante de la salicylémie, (comparée à l'exanguino-transfusion). Les 2 méthodes sont aussi efficaces l'une que l'autre.

Cas d'Exanguino-transfusion publiés dans la littérature :

Auteur :	Age	Salicylémie avant mg %	Salicylémie après mg %	Durée de l'exan-guino-
DIAMOND & col.	2 ans	96	57,9	3 heures
RADEBANGH	2 ans	37	26,5	2 heuresI/2
ADAMS & col.	20 mois	73,7	4I,8	3 heures
DONE & col.	2 ans	84	5I	3 heures I/2
REUTSCH & col	2 ans	79	5I	6 heures

Si on compare un cas de traitement par méthode d'épuration extra-rénale chez un enfant de 2 ans ayant une salicylémie qui est passée de 42 à I4 mg% en 6 heures, à un de leurs malades âgé de 2I mois traité par alcalinisation et qui a eu une réduction de la salicylémie de 43 mg à I2 mg en 6 heures également, on peut dire qu'il s'agit là encore d'un gros argument en faveur de l'alcalinisation.

- Mais à quel moment, à quelle phase faut-il alcaliniser ?

De nombreux auteurs ont été opposés à l'alcalinisation precoce parce qu'elle risquait d'aggraver l'alcalose.

Mais KAPLAN et DEL CARMEN puis OLIVIER et DYER ont préconisés en même temps que ces auteurs cette thérapeutique qui a été appliquée dans cette étude à tous les malades quelle que soit leur pH.

En fait il ne semble pas qu'il y ait de risque car :

- d'une part on surveille le pH et la R.A. (jusqu'à des pH de 7,50 on ne risque rien)
- d'autre part, peu de malades arrivent en alcalose très importante et les mesure de pH n'ont pas montré, même chez ceux qui avait une sensibilité particulière à développer une alcalose, une décompensation dangereuse.

Aucun signe critique n'a été noté.

En alcalinisant précocément on a par contre l'avantage de prévenir l'acidose qui survient en général dans les heures qui suivent .

Or le bicarbonate est un médicament universellement connu, facilement administrable et agissant rapidement sur l'élimination. D'autre part il est facile de vérifier toutes les I5-30 minutes avec un papier de Tournesol si l'urine est alcaline.

La confiance des auteurs américains en leur thérapeutique va même plus loin et on peut citer les membres que la "house haff" qui sans avoir la possibilité de déterminer le pH et le CO_2 ont traité avec succès I4 enfants avec cette même technique appliquée quelle que soit le pH.

Il faut accepter cette méthode avec prudence car malgré qu'on l'admette, même chez un sujet présentant un certain degré d'alcalose donc une susceptibilité particulière à faire une alcalose décompensée grave, il y a des pH limites (7,50) au delà desquels il vaut mieux s'abstenir.

- WHITTEN Ch F. KESAREE N.M. ont également étudié chez quelques-uns de leurs 18 enfants les troubles de la kaliémie.

Il s'agit d'une hypokaliémie qui se voit même en l'absence de thérapeutique alcalinisante - elle est due :

- à une augmentation de l'élimination urinaire vérifiée par dosages (relation inverse entre la réabsobtion des ions K^+ et H^+)
- à une dilution par les liquides de perfusion vérifiée par hématocrites.

Signalons que pour vérifier ces faits les auteurs précédents n'avaient pas donné de K à leurs malades et pourtant aucun ne manifesta des troubles de déficience cellulaire en potassium.

Pourtant toutes les conditions étaient réalisées pour qu'ils aient des troubles de déficience du K intra-cellulaire :

- Hypernatrémie de deshydratation à l'entrée chez certains,
- Alcalose respiratoire avec perfusion de bicarbonate de soude.

Mais la perfusion liquidienne a corrigé l'hypernatrémie et semsemble avoir éviter la pénétration trop importante du Na dans les cellules avec fuites du K intra-cellulaire. Malgré tout ces auteurs suggèrent quand même l'administration préventive de K dans leur perfusion (à la concentration de 30 à 40 meq par litre) . D'autre part pour prévenir les accidents convulsifs dues à l'alcalose on ajoutera à la perfusion du gluconate de calcium (1 g).

A la phase acido-cétose, l'alcalinisation ne se discute pas exception faite de quelques cas particulier d'insuffisance rénale. Elle a été à la base de la thérapeutique classique (puisqu'à la première phase on ne faisait que la réhydratation et la rééquilibration

lorsqu'on ne décidait pas les méthodes d'épuration extra-rénales).

Classiquement on donne à la phase d'acido-cétose :

- sérum bicarbonaté ; sérum physiologique et sérum glucosé tous isotoniques à parties égale jusqu'à correction du pH sanguin.
  Perfusion passée à la vitesse de IO cc/kg/h pendant 2 heures environ.
- quand le pH est corrigé on passe de 3 à 5 cc/kg/heure de la même solution additionnée de Cl Na, ClK et Ca.
- Après amélioration : faire boire des boissons alcalinisantes, des jus de fruits et surveiller toujours que le pH urinaire soit supérieur à 7.

b - Alcalinisation des urines par l'acétazolamide (Diamox)

Elle fut d'abord réalisée expérimentalement sur des animaux par KAPLAN et DEL CAMEN en I958.

Ils avaient constaté une augmentation de l'excrétion urinaire du salicylate passant de 200 mg/litre à I000 mg/litre (donc 5 fois plus forte) .

Le diamox agit non sur la filtration glomérulaire mais sur la réabsorbtion tubulaire.

FEUERSTEIN R.C., FINBERG L.., FLEISHMAN E. publièrent en I960 une étude sur 45 cas d'intoxication par les salicylés chez des enfants de 1 an à I2 ans.

Parmi eux :

- 27 reçurent de l'acétozolamide à raison de 5 mg par kg par voie I.M. - 3 injections à 4 heures d'intervalle.
  On y ajouta par voie I.V. I00 à 200 ml par Kg d'une solution molaire au I/36 de lactate de sodium pendant les 24 premières heures de l'hospitalisation additionnée de 2 à 4mg/kg de Cl K.

- I8 malades ne reçurent seulement que cette dernière perfusion I.V. à des doses moindres.

Les résultats furent comparables à ceux obtenus l'année suivante par l'alcalinisation précoce, chaque injection de diamox était suivie 30 minutes plus tard par une alcalinisation des urines avec un maximum I à 2 heures après, coïncidant avec un clocher net de l'élimination des salicylates. L'amélioration clinique fut parallèle à la diminution de la salicylémie. L'acétozolamide provoque une diurèse aqueuse ; par inhibition de l'anhydrase carbonique on provoque une augmentation de l'élimination des ions CO_3H^- , K^+ et Na^+ tendant à faire baisser en même temps le pH sanguin, la R.A., la pCO_2, la kaliémie, la natrémie et à faire monter la chlorémie.

La correction de l'alcalose gazeuse sanguine tout en augmentant l'élimination des corps salicylés par alcalinisation de l'urine fait du Diamox le traitement au choix de la phase d'excitation.

Ainsi, en présence d'une alcalose sévère décompensée alors que la thérapeutique alcalinisante seule est contre-indiquée l'adjonction de Diamox a permi le redressement de situations critiques.

A la phase d'acidose métabolique SCHWARTZ déconseille cette thérapeutique parce que l'acidose qui peut en résulter peut être telle que le bicarbonate de soude ne pourra plus la contrôler.

Là encore la surveillance du pH sanguin et des électrolytes est la seule garantie contre une thérapeutique intempestive .

Théoriquement on peut reprocher au Diamox d'acidifier le milieu intérieur et d'empêcher l'élimination du salicylate intra-cellulaire ce qui ne se voit pas avec le bicarbonate et le T.H.A.M.

c - Thérapeutiques adjuvantes :

- Problèmes des diurétiques osmotiques

D'après MAC PHERSON le mannitol aurait dans 2 cas augmenté l'élimination des salicylates jusqu'à la doubler pour une diurèse urinaire passant de 3 ml/mn à 24 ml/mn.

Cette thérapeutique est discutable et douteuse car :
une telle excrétion salicyléen'est pas constatée par surcharge hydrique seule. WHITTEN et ses collaborateurs ont certes constaté chez l'un de leur malade traité par alcalinisant et diurétique osmotique une augmentation des salicylés urinaires multipliés par dix, mais ils ont constaté le même fait chez un malade dans des conditions identiques avec l'alcalinisation seule.

En tout cas cette thérapeutique d'efficacité douteuse, a un grave inconvénient qui doit la faire rejeter, c'est celui de provoquer une deshydratation intra-cellulaire.

- Par contre les perfusions intra-veineuses de sérum glucosé isotonique à 5% permettent de corriger le déséquilibre hydrocarboné

Dans les cas bénins où on hésite à se lancer dans une thérapeutique plus efficace mais plus délicate on peut tout en surveillant l'évolution maintenir une diurèse suffisante avec cette perfusion à laquelle on ajoutera :

- 1 ampoule de IO cc de Cl Na à 20% (2 g)
- 1 ampoule de IO cc de Cl K à 7,5% (0,75 g)
- 1 ampoule de IO cc de gluconate de Ca (1 g)

Cette solution sera passée à la vitesse horaire de 5 cc/kg de poids chez l'enfant de moins de 20 kg de 3 cc/kg de poids chez le grand enfant et l'adulte.

Certains auteurs par analogie avec acido-cétose diabétique avaient préconisés l'insulino-glycothérapie avec : IO à 20 unités en 2 fois avec du glucose per os ou I.V.

Mais pour MMrs P. ROYER, M. LESTRADET et NAHUN cette thérapeutique ne se justifie pas.

- Problème des dépresseurs respiratoires :

A la phase d'excitation pour lutter contre l'hyperpnée génératrice d'alcalose respiratoire l'utilisation des barbituriques comme dépresseurs des centres respiratoires doit être rejetée car d'après les travaux de RAPOPORT, DE GUEST, de RILEY et WORLEY... elle entrainerait une potentialisation de l'action des salicylates. Il en est de même pour le largactyl, le phénergan.

De même en cas de convulsions il est préférable d'utiliser le diphénylhydantoïnate de sodium et en cas de tétanie secondaire à l'alcalose le gluconate de calcium.

Enfin dans le cadre des médicaments adjuvants on citera ici la vitamine K qu'il ne faut pas oublier de manière à prévenir les complications hémorragiques. (dose de IO à 20 mg) et au point de vue symptomatique on aura recours en cas de nécessité à l'oxygénation, aux tonicardiaques.

On n'omettra pas les méthodes de réanimation habituelles et l'importance de la surveillance clinique et biologique générale des intoxiqués.

C - 2 -amino-2 hydroxy méthyl-1-, 3 propanédial (T.H.A.M.) ou TRIS (hydroxyméthyl) amino-méthane.

C'est une amine tampon soluble dans l'eau qui capte les ions H^+ -

Elle est utilisée en solution à 0,3 M. (3,6%) qui est isotonique à la dose de 500 mg/kg/heure.

D'abord expérimentée sur des animaux elle a été appliquée avec succès en clinique humaine. Elle provoque :

- Au point de vue urinaire :
Une diurèse osmotique avec élimination accrue de Cl^-, CO_3H^- de Na^+ et surtout de K^+.

Elle bloque aussi les ions H^+ et il en résulte une alcalinisation de l'urine qui augmente la salicylurie (à moins qu'il s'agisse comme KAPLAN l'a supposé d'un mécanisme compétitif).

- Au print de vue du milieu intérieur :
Une élévation modérée du pH avec tendance à faire remonter légèrement la R.A. et la p CO_2.

Mais surtout elle fait baisser la salicylémie avec des résultats équivalent voire meilleurs que le bicarbonate.

Ainsi chez 4 malades d'après une étude de DAVIES, LERZMAN, GOURLEY et ISRAELS, on a trouvé une réduction de la salicylémie de 50% en moyenne après 3 heures de perfusion de T.H.A.M. Ils avaient avant perfusion une salicylémie comprise en 37 et 59 mg%.

Donc, nous avons là un médicament actif qui de plus n'a pas les désavantages du bicarbonate , c'est à dire : d'apporter des ions Na^+ ; donc intérêt dans les petites insuffisances rénales ou cardiaques , d'augmenter dans des proportions dangereuses l'état d'alcalose à la phase précoce.

D'autre part, le T.H.A.M aurait un pouvoir tampon non seulement au niveau des milieux extra-cellulaires mais aussi intra-cellulaires car à la différence du bicarbonate, il pénètre rapidement dans les cellules.

Enfin, il est légèrement dépresseur du centre respiratoire sans potentialiser les salicylates donc aurait une action favorable à la phase d'excitation. Comme c'est un produit non toxique sans effets secondaires, jusqu'ici, il semble devenir le traitement de choix de l'intoxication salicylée et de l'acidose salicylée. On n'a pas assez d'expérience actuellement pour savoir s'il va remplacer les thérapeutiques conventionnelles.

3 - LES METHODES D'EPURATION EXTRA-RENALES

a - L'exanguino-transfusion

Tous les cas d'intoxication salicylée, traités par cette méthode, qui ont été publiés avaient auparavant été mis au bicarbonate.

- Dans un cas publié par THOMAS L., STERNE M.D. et ses collaborateurs il s'agissait d'une intoxication thérapeutique chez un enfant de 6 semaines. L'importance de la deshydratation due à la maladie initiale et à l'hyperpnée d'excitation bulbaire ont été cause probablement de l'échec de la réhydratation et de l'alcalinisation. L'excrétion urinaire était faible et la salicylémie s'élevait toujours.

- Dans un cas publié par EUGENE F., DIAMOND M.D. et ses collaborateurs il s'agissait d'un enfant de 2 ans dans un état grave semi-comateux qui présentait une salicylémie très élevée à 96 mg%. Il fut mis au traitement alcalinisant mais on y associa une exanguino-transfusion.

- Dans tous les autres cas retrouvés dans la littérature il s'agit de problèmes sensiblement identiques.

Donc l'exanguino-transfusion se justifie lorsque les thérapeutiques usuelles sont contre-indiquées ou échouent :

- absence de réponse rénale après réhydratation. C'est le cas des surdosages thérapeutiques chez des jeunes enfants qui se déshydratent facilement et se trouvent en oligurie.

- Aggravation des signes cliniques (convulsions qui rendent l'alcalinisation dangereuse).

- Intoxications massives avec salicylémie très élevée. Hyperpnée très importante.

Chez le jeune enfant c'est une méthode de choix : facilement praticable car le volume sanguin est faible et qu'il est facile de trouver un centre de transfusion ayant du sang frais rapidement; elle a été recommandée en France par M. LESTRADET.

b - L'hémodialyse:

Certes SCHREINER et DOOLAN ont obtenus des succès avec hémodialyse péritonéale mais quand on parle d'hémodialyse on pense au rein artificiel quoique en fait hémodialyse péritonéale ait un regain d'actualité.

Au 33è congrès français des médecins à Paris (2I/9/6I) M. P. MOLLARET - V. DUPONT... rappellent que son application se limite en particulier à l'insuffisance rénale.

Les indications sont les mêmes que celles de l'exanguino-transfusion mais cette technique n'est applicable qu'aux grands enfants et à l'adulte.

4- THERAPEUTIQUES PARTICULIERES : LA RESPIRATION ASSISTEE

WINTERS, WHITE et ORDWAY ont relaté deux cas d'intoxication qui ont évolués vers une dépression respiratoire avec tendance à l'acidose respiratoire. Il s'agit là probablement de la phase terminale mais ces deux cas ont un grand intérêt car chez l'un d'eux la technique du lit basculant a entrainé la guérison.

On pouvait aussi employer l'insufflation endotrachéale.

Mais faut-il espérer beaucoup de succès héroïques de ce genre à ce stade ultime ?

Dans le même ordre d'idées les anglo-saxons NEALE, FREIER et leurs collaborateurs dans des cas désespérés avaient essayé pour lutter contre l'hypernée génératrice d'alcalose la curarisation avec respiration assistée après intubation.

oOo

C O N C L U S I O N S

L'intoxication aigue par l'aspirine est une intoxication fréquente surtout chez l'enfant où elle est particulièrement grave.

Il importe donc pour le médecin d'être averti de la posologie et de mettre en garde les parents contre une thérapeutique intempestive qui n'est pas sans danger.

Les travaux récents apportent des notions qui modifient les conceptions admises sur le traitement de cette intoxication.

Il semble établi que l'alcalinisation, qui augmente l'élimination urinaire du toxique, peut être préconisée dès la phase précoce d'hyperventilation avec alcalose respiratoire.

Cette alcalinisation précoce est bien tolérée si une compensation précise du déficit potassique qu'elle aggrave est assurée. Des contrôles répétés du pH sanguin artériel et urinaire sont également nécessaires. L'alcalinisation peut être assurée par des perfusions de solutions bicarbonatées ; une drogue récemment apportée en thérapeutique, le T.H.A.M. est probablement plus active.

L'alcalinisation urinaire par l'acétazolamide parait pouvoir être utilisée à la période d'alcalose respiratoire.

Le traitement des intoxications salicylées doit comporter d'autre part l'ensemble des mesures de réanimation non spécifique nécessaire à tout malade grave (apport hydro-électrolytique et nutritionnel, respiration assistée exceptionnellement).

Un apport de vitamine K_1 est également nécessaire.

Les méthodes d'épuration extra-rénale gardent leur principale indication dans certaines formes gravissimes ou en cas d'insuffisance rénale associée. L'exanguino-transfusion reste la méthode privilégiée chez le jeune enfant.

ooo

Vu, le Président de Thèse :
M. M. GAULTIER

Vu, le Doyen de la Faculté :
M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - Accidents sanguins du salicylate de soude et traitement préventif et curatif par la vit. K.
Bruxelle Med. Oct. I948, n° 5I , 2I20.

2 - ADAMS (J.T.) BIGLER (JA) and GREEN (O.C.)
A case of méthyl salicylate intoxication treated by exchange transfusion
JAMA, I65-I563, de I957.

3 - BLANC A. La France Médicale - Intoxication par les salicylés

4 - BRUTON O.C. Exanguino-transfusion dans l'intoxication aiguë chez l'enfant
Med. J. I58, 9 , 8, p. II28-II3I.

5 - CHASSAGNE P. - JANET
Quelques thérapeutiques dangereuses chez l'enfant .
Thérapie I960, I5, 557.

6 - CHASSAGNE P. et DEVAUX J.P.
Intoxication aiguë par l'aspirine
Le Progrès médical Dec. I96I, n° I9, p. 463

7 - CATHALA J. et MARTIN G.
L'intoxication par l'aspirine chez les petits enfants
Le Nourrisson I960, 3, p. 49.

8 - DIAMOND E.F., and DEYOUNG V.R.
Acute poisoning with oil of Wintergreen treated by exchange transfusion. Am. J. Dis. Chil. I958, 95, 309.

9 - DONE A.K. and OTTERNESS L.J.
Exchange transfusion in the treatment of oil of Wintergreen poisoning
Pediatrics I956, I8, 80.

I0 - DOULAN P.D., WALSH W.P., KYLE L.H. et WISHINSKY J.
Acetyl salicylic acid intoxication - A purpose of treatment.
JAMA, I95I, I46-I05.

11 - DALGARD O.Z., UGESK LAEGER A.C.
Intoxication par l'acide salicylique
JAMA, I957, I65, I752

I2 - DANIEPOPOLU D., POPESCO M. et CRIVETZ D.
Influence du pyramidon et de l'acide salicylique sur les facteurs végétatifs naturels.
Presse médicale 27 juil. I946, n° 35-497.

I3 - EUGENE F. , DIAMOND M.D. and VERNON R. et DE YOUNG M.D.
Acute poisoning treated by exchange transfusion
Pediatrics I956, I8, 80.

I4 - FRANKLIN J., ARNOLD Jr. M.D., JONH B., HODGES Jr. M.
Evaluation of the efficacy of lavage and induced emesis in treatment of salicylate poisoning.
Pediatrics I959-29-286

I5 - FRANCOIS R. , BIANCO et STUPP
Alcalose respiratoire - Etude clinique et expérimentale.
Revue lyonnaise de médecine I953 Tome II, n° 2.

I6 - FEVERTEIN R.C., FINBERG and FLEISHMAN E.
The us of acétazolamine in the thérapy of salicylate poisoning
JAMA, I73, N° 2, 2I2 Mai I960

I7 - FRANCOIS R., NIVELON J.L., Mme RIEDWEG, Mme RUITON UGLIENGO
Problèmes diagnostiques et thérapeutiques posés par l'intoxication salicylée chez l'enfant.
Revue lyonnaise de med. Oct. 60

I8 - GRENET P. , LESTRADET H. et BONNET de PAILLERETS F.
Intoxication par l'aspirine
Revue du Praticien I959, tome IX, n° 9, p.959

I9 - GROSS and GREENBERG
Monographie of the intitute for the study of analgésic and sédatives drugs n° 2.
New-Haver Hillhouse Press n° 8, XVII, I948, p. 380.

20 - KAPLAN S., FOX R.P., CLARK L.C.
Amine buffers in the management of acidosis study of respiratory and mixed acidosis
Am. Journ. of dis. of chil. Janv. 62, I03, 1

2I - KAPLAN S.A. et DEL CARMEN F.T.
Experimentae salicylate poisoning : observation of the effect of carbonic anhydrase inhibitor and bicarbonate
Pediatrics I958, 2I, 782.

22 - LESTRADET H. L'intoxication par l'aspirine et son traitement
Sem. des Hôp. paris I957, 66, 3898

23 - LUTEMBACHER R. et GALIMARD J.E.
Vit. K et Bouilland
Presse méd. nov. I946, n° 54, 747.

24 - MARIN A. COTTE L. et LAMBERT R.
Intoxication par l'aspirine
Revue Lyonnaise de Méd. Oct. I960, p. 75

25 - MOZZICONACCI P. , MANUEL J.
Utilisation de l'aspirine dans le traitement du R.A.A.
Annale de Pédiatrie Mai I957 , n° 3I/5 33è année I978

26 - MOLLARET P. , DUPONT V., GOULON M. et RAPIN M. et POCIDALO J.J.
La réanimation des intoxications aiguës. 33è congrès de médecine Fr. et 3Iè congrès de l'Assoc. des méd. canadiens
Presse Méd. I8 nov. I96I - 69, n° 49, 2220.

27 - OLIVER T.K.) and DYER M.E.
Early administration of sodium bicarbonate to young children with acute salicylilisum
Am. Soc. for Ped. Research. I959.

28 - Papillite aiguë hémorragique au cours d'une intoxication par l'aspirine
Bull. des soc. d'opht. de Fr. I958, 4, p. 333/336

29 - POCIDALO J.J.
Technique des contrôles humoraux de la ventilation pulmonaire
Fév. I957, 65, N° I4.

30 - ROBIN E.D., DAVIS R.P. et REES S.B.
Intoxication salicylic et média spéciale à l'hypokaliémie
AM. J. Med. I959, 26, 60, p. 869-882

3I - SCHWARTZ R., FELLERS F.S., KNAPP J. and YAFF S.
The rénal response to administration of acetazolamide during salicylate intoxication
Pediatrics I959, 26, II03

32 - SPECTOR S.
Management of acute aspirin poisoning in children
Pediatrics Nov. I958, I3, 4, I79-I87.

33 - SCHADT D.C., PURNELL D.C.
Salicylate intoxication in adulte
Arch. int. méd. I02, 2, 2I3-2I7.

34 - SIDI E. , REUNBERG A. HINCKY M., BOURGEOIS, SPINASSE
Acido-cétose grave survenant dans 2 cas d'érythrodermie psoriasique traités par application cutanée d'acide salicylique inclus dans un corps gras pénétrant
Presse Med. I958, 66, N° 33.

35 - THOMAS L., STERNE M.D., VICTORIA TEXAS
Exchange transfusion for aspirin poisoning
JAMA Aug. I5-I959, I70, I, I34-I924

36 - VINCENT, ALEXANDRE et MOREL
Anurie au cours du traitement salicylique
J. Sc. med. Lille 30 sept. I945, n° 20

37 - VIVIEN P. Anhydrase carbonique et ses inhibiteurs
Annales de Med. I955, 50, n° I

38 - WINTERS R.W., WHITE J.S., HUGHES M.C. and ORDWAY N.K.
Disturbances of acid-base equilibrium in salicylate intoxication
Pediatrics 1959, 23, 260.

39 - WHITTEN (CHK) KESAREE N.M., GOODWIN J.F.
Managing salicylate poisonning in children
Am. J. of dis. of chil. Fév. 1961, 101 - 178, 194

40 - WEINTRAUB S.
Accidents médicamenteux par l'acide acétyl sal.
Thèse Paris 1919

oOo

TABLE DES MATIERES

		Pages
	Introduction	1
I -	Circonstances de survenue	4
II -	Gravité de l'intoxication	6
III -	Fréquence de l'intoxication	8
IV -	L'acide acétyl-salicylique	12
V -	Métabolisme	16
	Voies d'administration Absorbtion Formes circulantes Notion de Salicylémie, doses toxiques et thérapeutiques.	
VI -	Perturbations biologiques au cours de l'intoxication aiguë par l'aspirine	24
VII -	L'Atteinte Rénale	35
VIII -	Le syndrome sanguin et hémorragique	36
IX -	Clinique	37
X -	Traitement	42
XI -	Conclusions	56
	Bibliographie	

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS - V.
Téléphone : ODÉon 58-9[illegible]